

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23593063

研究課題名(和文) 歯周病の進行度からみた感染性心内膜炎の発症リスクに関する研究

研究課題名(英文) Study on the risk of infective endocarditis accompanied with the progression of periodontitis

研究代表者

二宮 雅美 (NINOMIYA, Masami)

徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・助教

研究者番号：10291494

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円、(間接経費) 1,140,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、歯周病の進行度と感染性心内膜炎の発症リスクとの関連について統計学的に検討することを目的とした。本研究には、徳島赤十字病院心臓血管外科に通院している心弁膜症の既往のある患者のうち、本研究に同意が得られたものを対象とした。

その結果、男性39名(64.2±14.4歳)、女性39名(70.4±12.0歳)、合計78名の被験者の資料を収集した。そのうち、7名が感染性心内膜炎の発症歴のある被験者であった。感染性心内膜炎発症患者は、発症していない心弁膜症患者と比較して歯周病原細菌の血清抗体価には差はみられなかったが、歯槽骨吸収率と要抜歯数において有意な差が認められた。

研究成果の概要(英文)： In this study, we examined the association between the progress of periodontitis and the risk of infective endocarditis (IE), statistically. For this study, we intended for the thing that an agreement was provided for this study among patients with the past of the heart valve symptom in the Tokushima Red Cross Hospital, cardiovascular surgery.

As a result, we collected 39 men (64.2 years old), 39 women (70.4 years old), documents of 78 subjects in total. Seven were the subjects suffered from IE in the past. As for the IE patient, a difference wasn't seen in serum antibody titer of periodontal bacteria in comparison with the heart disease patient who it didn't suffer from IE, but a significant difference was recognized to alveolar bone resorption and the number of the tooth extraction required.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・歯周治療系歯学

キーワード：感染性心内膜炎 歯周病 骨吸収 血清抗体価

1. 研究開始当初の背景

感染性心内膜炎(infective endocarditis:IE)は、心内膜や弁膜、大血管内膜に細菌を含む疣贅(vegetation)を形成し、菌血症、塞栓症、心障害など多彩な臨床症状を呈する重篤な感染症である。疫学的な特徴としては、男性のほうが女性よりも多く全年齢層において1.2~3倍、60歳以上においては2~8倍の違いがみられると報告されている(Dhawan VK; Clin Infect Dis 34,806-812;2002)。また、本疾患の患者の平均年齢は、近年次第に上昇しており、現在では55歳を超え、患者の50%以上が60歳以上になっている。本疾患の発症には、口腔内常在菌のなかで、主にレンサ球菌、黄色ブドウ球菌が関与するといわれている。その中でも多いのは *Streptococcus sanguis* (31.9%)で、ついで *Streptococcus oralis* (29.8%)である(Douglas CW, et al; J Med Microbiol 39, 179-182; 1993)。歯周病原細菌の中では、特に限局型侵襲性歯周炎から比較的高い確率で検出される *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a 菌)との関係が報告されているが報告数は少ない。*Porphyromonas gingivalis* (P.g 菌)については P.g 菌が心臓の炎症性サイトカイン(IL-1、IL-6,TNF- α) mRNA 発現レベルの増加を引き起こすとの報告があるが、心内膜炎起因菌としての報告はない。一方、Nagashima らのマウスを用いた膿瘍形成実験で、心内膜炎起因菌としても知られる口腔レンサ球菌の *Streptococcus constellatus* を *Fusobacterium nucleatum* と混合感染させたときに膿瘍は相乗的に大きくなり、菌数の増加も報告されており、歯周病原菌との共存によって心内膜炎が増悪する可能性が考えられている(Nagashima H. et al; Microbiol Immunol 43, 201-216;1999)。A.a 菌や P.g 菌は口腔上皮細胞内や上皮結合組織に侵入することが報告されており、歯周病原細菌の侵入によって引き起こされる結合組織にま

で及ぶ炎症反応を通して、レンサ球菌などの血管内への侵入が容易になることが考えられている。すなわち、歯周病原細菌は体内で微細な炎症(microinflammation)という生体侵襲を加えることで、口腔レンサ球菌が容易に生体内部へ侵入できり進入路を提供している可能性が考えられている。

感染性心内膜炎の発症過程として、まず口腔細菌が血流内に入り込み、菌血症が起きることが必要である。一過性の菌血症は、抜歯などの外科処置後や、ブラッシングや歯周ポケットのプローピング検査、スケーリングによっても起きることが知られている(Roberts GJ; Pediatr Cardiol 20, 317-325; 1999)。また、口腔細菌が侵入しやすい状況を有する歯周病患者は、健康な歯周組織を有する人よりも、ブラッシングや歯周ポケットのプローピング検査、スケーリングを行った際に菌血症を起こしやすいことが報告されている(Daly CG. Et al;72,210-214;2001)。しかし、これまでに歯周病の重症度と感染性心内膜炎発症の関連性を調べた報告はほとんどない。

2. 研究の目的

本研究では、徳島赤十字病院心臓血管外科と同病院内にある歯科・口腔外科に協力を頂き、感染性心内膜炎(IE)の発症歴のある心弁膜症患者、および感染性心内膜炎(IE)を発症していない心弁膜症患者において、口腔内診査、X線写真による歯槽骨レベルの診査、および指尖採血による歯周病原細菌の血清抗体価の測定を行い、歯周病の進行度と感染性心内膜炎の発症リスクとの関係を統計学的に検討することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究を実施するにあたり、徳島赤十字病院臨床研究倫理審査委員会に申請し、承認を得た。被験者は、徳島赤十字病院心臓血管外

科で心弁膜症の既往のある患者のうち、本研究に同意が得られたものを対象とした。徳島赤十字病院へ出向検診を行い、以下の内容の診査を行った。

(1) 患者の背景

年齢、性別、全身既往歴、
服用薬剤、喫煙歴

(2) 歯科臨床検査

残存歯数、要抜歯数、X線写真による
骨吸収度(Scheiの骨吸収)

(3) 指先採血による歯周病原細菌の血清抗体価測定

「DEMECAL®血液検査セット」を用いて、指先から少量の血液(0.1ml程度)を採取した。採取した検体は、検査業者へ送付し、歯周病原細菌の血清抗体価を測定した。

IE発症群と非発症群から得られたデータは、Kruskal-Wallis testを用いて評価を行った。

4. 研究成果

今回、男性 39 名(64.2±14.4 歳)、女性 39 名(70.4±12.0 歳)、合計 78 名の心弁膜症患者の資料(図1)を収集した。そのうち、7 名(男性 5 名、女性 2 名)が感染性心内膜炎の発症歴のある被験者であった(図2)。

図1 被験者の男女別の年齢分布

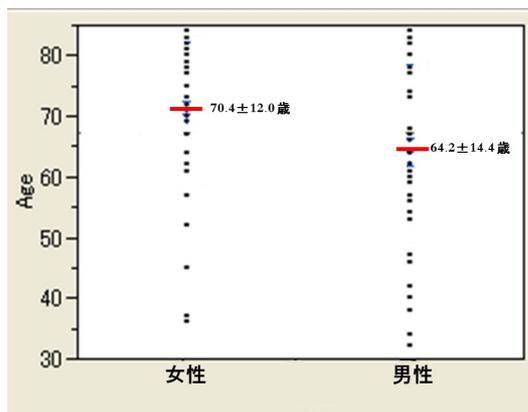
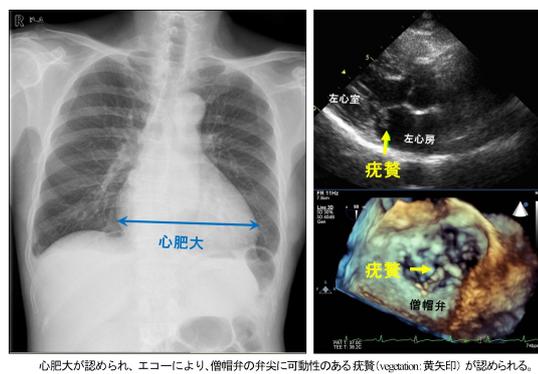


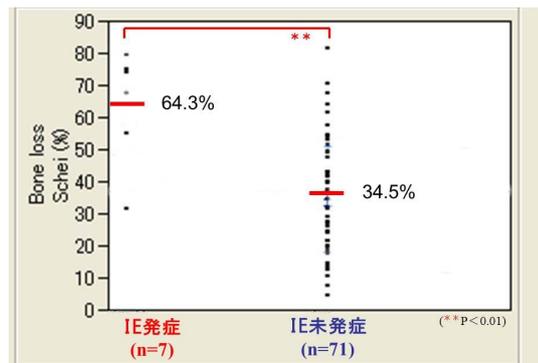
図2 感染性心内膜炎を発症した患者の胸部 X 線写真と心エコー図



心肥大が認められ、エコーにより、僧帽弁の弁尖に可動性のある疣贅(vegetation: 黄矢印)が認められる。

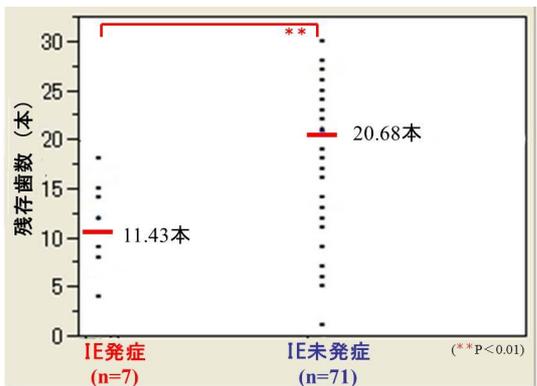
X線写真による歯槽骨レベル(Scheiの骨吸収率)を測定した結果、感染性心内膜炎(IE)既往のある患者(7名)の骨吸収率は64.3±16.5%であるのに対し、IEを発症していない患者(71名)は34.5±16.4%で、IE発症歴のある患者は有意(P=0.0007)に骨吸収が進行していた(図3)。

図3 心弁膜患者のIE発症歴による歯槽骨吸収率の分布



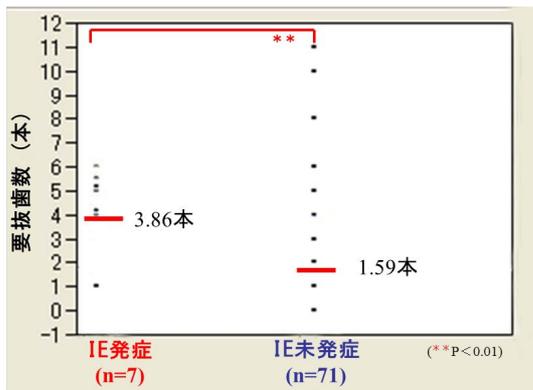
残存歯数を測定した結果、感染性心内膜炎(IE)既往のある患者(7名)は11.43±4.76本であるのに対し、IEを発症していない患者(71名)は20.68±6.96本で、IE発症歴のある患者は有意(P=0.002)に残存歯数が少なかった(図4)。

図4 心弁膜患者のIE 発症歴による
残存歯数の分布



さらに、要抜歯数を測定した結果、感染性心内膜炎(IE)既往のある患者(7名)は 3.86 ± 2.12 本であるのに対し、IEを発症していない患者(71名)は 1.59 ± 2.35 本で、IE発症歴のある患者は有意 ($P=0.004$) に要抜歯数が多かった(図5)。

図5 心弁膜患者のIE 発症歴による
要抜歯数の分布



歯周病原細菌の血清抗体価は、*P.g* 菌以外は抗体価の上昇は認められなかった。*P.g* 菌の血清抗体価はIE未発症者の43.6%、IE発症歴のある患者の100%において基準値(基準値1.68; 参考文献 JDR 91(12),2012)より高値であった(図6)。

しかし、IE発症歴のある患者(7名)の抗体価は 4.83 ± 3.33 、IEを発症していない患者(71名)は 5.81 ± 13.12 であり、血清抗体価には有意差は認められなかった(図7)。

図6 IE 発症歴による歯周病原細菌の
血清抗体価高値の患者数の割合

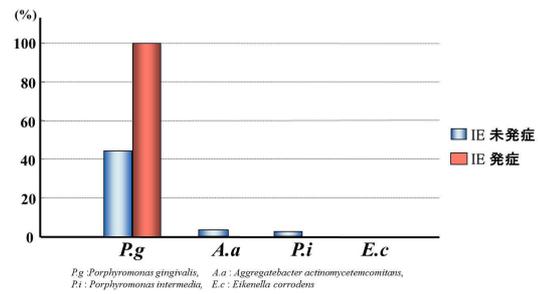
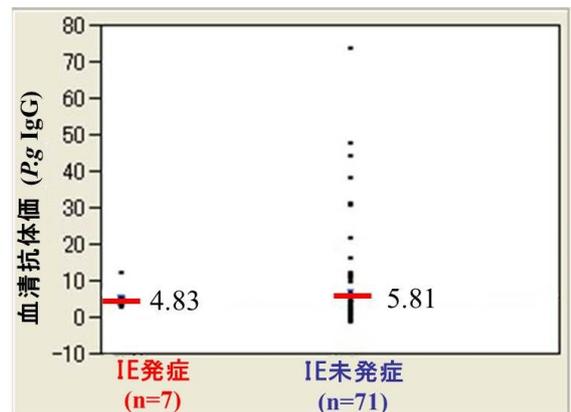


図7 心弁膜患者のIE 発症歴による
P.g 菌血清抗体価の分布



以上の結果から、感染性心内膜炎(IE)を発症した心弁膜症患者は、歯槽骨吸収が進行しており残存歯数が少なく要抜歯数が多い傾向が認められ、歯周病の進行がIE発症リスクを高める可能性が示唆された。血清抗体価は、*P.g* 菌においてIE発症者も未発症者も基準値1.68より高値であったが、IE発症者のほうが低値であったのは治療により抗菌薬投与を受けた影響が考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計0件)

[学会発表](計2件)

橋本 万里、二宮 雅美、永田 俊彦、
感染性心内膜炎の既往のある慢性歯周炎患者に対して歯周基本治療を行った症例、
第57回春季日本歯周病学会学術大会、平成26年5月24日(土)、長良川国際会議場(岐阜県)

広瀬 薫、二宮 雅美、永田 俊彦、
感染性心内膜炎の既往のある知的障害者に対して口腔衛生管理を行った一症例、
第55回春季日本歯周病学会学術大会、平成24年5月19日(土)、札幌コンベンションセンター(北海道)

[図書](計1件)

永田 俊彦、二宮 雅美、
医歯薬出版、5 疾病と口腔ケア、2013、
220 (160-161)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

二宮 雅美 (NINOMIYA, Masami)
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・助教
研究者番号：10291494

(2) 研究分担者

永田 俊彦 (NAGATA, Toshihiko)
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授
研究者番号：10127847